










Methods of antibiotic coating of objects having interconnected microcavities and the uses thereof

Patent number: EP1287818
Publication date: 2003-03-05
Inventor: VOGT SEBASTIAN F DR (DE); SCHNABELRAUCH MATTHIAS DR (DE); KUEHN KLAUS-DIETER DR (DE)
Applicant: HERAEUS KULZER GMBH & CO KG (DE)
Classification:
- **International:** A61K9/00
- **European:** A61K9/00M4; A61L27/54; A61L27/56
Application number: EP20020018322 20020814
Priority number(s): DE20011042465 20010831; DE20021004307 20020201

Also published as:

 US2003096097 (A1)
 JP2003070900 (A)
 EE200200491 (A)
 CA2396146 (A1)
 RU2236261 (C2)

Cited documents:

 GB1400464
 GB1478240
 US4322398
 US5679646

Report a data error here

Abstract of EP1287818

Production of an antibiotic coating on a porous body comprises impregnation with a solution of gentamicin dodecyl sulfate or sulfonate (I) and evaporation of the solvent, where (I) has 1-5 dodecyl sulfate or sulfonate groups per gentamicin molecule. Independent claims are also included for: (1) a process for producing an antibiotic coating on a porous body, comprising impregnation with a solution of ciprofloxacin or moxifloxacin dodecylbenzyl sulfonate, ciprofloxacin or moxifloxacin dodecyl sulfate and/or clindamycin, tetracycline, lincosamine, chlortetracycline, oxytetracycline, demethylchlortetracycline, methacycline, doxycycline, rolitetracycline and minocycline dodecyl sulfate and/or sulfonate and evaporation of the solvent; (2) a body with pores (interconnecting microcavities) coated with (I) or with ciprofloxacin dodecylbenzyl sulfonate and/or clindamycin, tetracycline, lincosamine, chlortetracycline, oxytetracycline, demethylchlortetracycline, methacycline, doxycycline, rolitetracycline and minocycline dodecyl sulfate and/or sulfonate.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 287 818 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
05.03.2003 Patentblatt 2003/10

(51) Int Cl.7: **A61K 9/00**

(21) Anmeldenummer: 02018322.4

(22) Anmeldetag: 14.08.2002

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR**
Benannte Erstattungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 31.08.2001 DE 10142465
01.02.2002 DE 10204307

(71) Anmelder: Heraeus Kulzer GmbH & Co.KG
63450 Hanau (DE)

(72) Erfinder:
• Vogt, Sebastian F., Dr.
07749 Jena (DE)
• Schnabelrauch, Matthias, Dr.
07749 Jena (DE)
• Kühn, Klaus-Dieter, Dr.
35041 Marburg (DE)

(74) Vertreter: Kühn, Hans-Christian
Heraeus Holding GmbH,
Schutzrechte,
Heraeusstrasse 12-14
63450 Hanau (DE)

(54) **Verfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, so beschichtete Körper sowie deren Verwendung**

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung einer antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, so beschichtete Körper sowie deren Verwendung. In einer bevorzugten Ausführungsform wird in die Mikrohohlräume von nichtmetallischen Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, die aus Kollagen oder Gelatine oder Polyestern oder Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit aufgebaut sind, eine homogene Lösung von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat, von Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat, von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat oder von

Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat, die Methanol und oder Ethanol und oder N,N-Dimethylformamid und oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel enthält, durch Tauchen, Sprühen und Tropfen eingebracht, und nach Verdampfung oder Verdunstung des organischen Lösungsmittels bildet sich eine Schicht aus Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat, Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat, Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat auf der Oberfläche der Mikrohohlräume.

EP 1 287 818 A1

Best Available Copy

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, so beschichtete Körper sowie deren Verwendung.

[0002] Diese antibiotisch ausgerüsteten Körper mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen sollen als Implantate in der Human- und Veterinärmedizin zur Behandlung von Knochendefekten und ggf. zur Behandlung von Weichteildefekten Verwendung finden. Dabei wird eine kontinuierliche Antibiotika-Freisetzung aus der auf der inneren Oberfläche der interkonnektierenden Mikrohohlräume befindlichen antibiotischen Beschichtung über einen Zeitraum von mehreren Tagen angestrebt, damit eine mikrobielle Infektion im Bereich des zu behandelnden Knochendefekts und oder Weichteildefektes wirksam verhindert oder bekämpft werden kann.

[0003] Knochendefekte treten in der Human- und Veterinärmedizin relativ häufig auf und werden insbesondere durch Knochenfisteln, Trümmerfrakturen und Tumoren verursacht. Bei offenen Trümmerfrakturen werden vielfach zusätzlich Infektionen des Knochengewebes beobachtet. Die Behandlung von Knochendefekten kann durch Auffüllung mit geeigneten Implantaten erfolgen. In den letzten Jahren haben insbesondere poröse Implantate Interesse gefunden, die aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer Porosität eine osteokonduktive Wirkung aufweisen und ein Einwachsen des umgebenden Knochengewebes begünstigen. Problematisch ist die Behandlung von Knochendefekten immer dann, wenn zusätzlich mikrobielle Infektionen des Knochengewebes vorhanden sind. Infektionen des Knochengewebes können durch systemische oder lokale Applikation von geeigneten Antibiotika bekämpft werden. Die systemische Anwendung von Antibiotika ist aufgrund der mitunter nicht unbeträchtlichen Toxizität der Antibiotika problematisch. Die lokale Applikation direkt im oder am infizierten Gewebe bietet dagegen den Vorteil, dass hohe lokale Antibiotika-Konzentrationen erreicht werden können unter Vermeidung von schädigenden Antibiotika-Konzentrationen im übrigen Organismus. Durch diese hohen lokalen Antibiotika-Konzentrationen am Ort der bakteriellen Infektion ist eine fast vollständige Abtötung der Mikroorganismen möglich, so dass die bakteriellen Infektionen sehr wirksam behandelt werden. Besonders vorteilhaft ist es, wenn am Ort der bakteriellen Infektionen eine wirksame Antibiotikum-Konzentration über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen aufrechterhalten wird, damit das Antibiotikum möglichst tief in das infizierte Gewebe eindringen kann und dadurch auch schwer zugängliche Keime vernichtet werden. Weichteildefekte mit bakteriellen Infektionen sind in der Human- und Veterinärmedizin ebenfalls häufig zu finden. Zur Behandlung dieser Infektionen ist daher auch die lokale Antibiotika-Behandlung von Interesse.

[0004] Bisher fanden in Wasser gering lösliche Salze der Aminoglykosid-Antibiotika relativ wenig Beachtung für die Herstellung von Depotpräparaten und von antibiotisch wirksamen Implantaten. Es sind eine Reihe von geringlöslichen Salzen bekannt. So wurde beim Gentamicin die Darstellung geringlöslicher Salze basierend auf höheren Fettsäuren und Arylalkylcarbonsäuren publiziert (G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production, 16.07.1962, US 3,091,572). Exemplarisch sind dafür Gentamicin-Salze der Laurinsäure, der Stearinsäure, der Palmitinsäure, der Ölsäure, der Phenylbuttersäure, der Naphthalen-1-carbonsäure. Die Synthese der Dodecylsulfate des Gentamicins in wässriger bzw. wässrigmethanolischer Lösung sind von Jurado Soler et al. beschrieben worden (A. Jurado Soler, J. A. Ortiz Hernandez, C. Ciuro Bertran: Neue Gentamicinderivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende antibiotisch wirksame Zusammensetzung, 30.09.1974, DE 24 46 640). Diese Salze erwiesen sich jedoch vielfach als unvorteilhaft, weil sie wachsartige, hydrophobe Substanzen darstellen, die eine galenische Verwendung behindern. Jurado Soler et al. fanden, dass Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol und Dimethylsulfoxid löslich ist. Sie setzten das Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat zur Herstellung von Injektionspräparaten, Salben und Cremes ein. Weitere Verwendungsmöglichkeiten von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat-Lösungen wurden nicht betrachtet. Feststoffsäuresalze und aliphatische Sulfate von Gentamicin und von Etmamycin wurden aus der freien Base bzw. aus ihren Salzen in Wasser bei 50 bis 80 °C synthetisiert (H. Voegelé, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Saman, K. G. Metzger: Schwerlösliche Salze von Aminoglykosiden sowie diese enthaltende Formulierungen mit verzögerter Wirkstoff-Freigabe, 28.12.1982, DE 32 48 328). Diese Antibiotika-Fettsäuresalze sollen als Injektionspräparate geeignet sein. Eine neuere Entwicklung stellen schwerlösliche Aminoglykosid-Flavonoid-Phosphate dar (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics, 13.10.1986, US 4,617,293). Es werden die Salze der Phosphorsäuremonoester von Derivaten der Hydroxyflavane, Hydroxyflavone, Hydroxyflavanone, Hydroxyflavone und Hydroxyflavylium beschrieben. Besonders bevorzugt sind dabei die Derivate der Flavanone und der Flavone. Diese schwerlöslichen Salze sollen als Depotpräparate Verwendung finden. So werden zum Beispiel diese Salze in Kollagenvliese eingebracht (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body, 22.09.1981, US 4,291,013).

[0005] Die Erzeugung von einfachen Antibiotikum-/Antibiotika-Depots in den Porensystemen von porösen Körpern durch Tränken von porösen Körpern mit wässrigen Antibiotika-Lösungen ist allgemeiner Kenntnisstand (R. Reiner, W. Kießing, H. Döring, K. Köster, H. Heide: Implantierbares Pharmaka-Depot, 20.02.1978, DE 2807132). Hierbei kann eine retardierende Wirkstofffreisetzung der in Wasser leicht löslichen Antibiotika durch Adsorptions- und oder durch Diffusionsprozesse erreicht werden, die vom verwendeten Material, dem Porenvolumen und der Porosität abhängt. Daneben ist es auch möglich, in Wasser gering lösliche Antibiotika-Salze in geeigneten organischen Lösungsmitteln zu

lösen und mit diesen Lösungen die Formkörper zu tränken. Dadurch entstehen Wirkstoffdepots in den Formkörpern, die eine retardierende Wirkstofffreisetzung zeigen. Ein Beispiel dafür ist die von Cimbollek und Nies beschriebene Methode zur Lösung eines in Wasser gering löslichen Gentamicin-Salzes und deren Verwendung zur Beschichtung (M. Cimbollek, B. Nies: Solvent for a sparingly soluble gentamicin salt. 04.05.1994, US 5,679,646). Diese Gentamicinsalze wurden auf Basis von 3-p-Methoxybenzylidene-6-hydroxy-4'-methoxyflavanone-6-phosphat synthetisiert. Von Kurtz wird eine sehr interessante Verfahren beschrieben, bei dem in Wasser gering lösliche Antibiotika-Salze, die aus Gentamicin oder Polymycin und Penicillin oder Cephalosporin aufgebaut sind, in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden und mit diesen Lösungen nicht näher spezifizierte Unterlagen getränkt werden (L. D. Kurtz: Wasserunlösliche biocide Antibiotikasalze. 13.11.1973, DE 23 01 633). Die Penicillin- bzw. Cephalosporinreste bilden die anionische Komponente der Salze und die Aminoglukosid-Reste die kationische Komponente.

[0006] Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bisher keine Verfahren bekannt sind, bei denen antibiotische Beschichtungen auf der Oberfläche von interkonnektierenden Mikrohohlräumen aufgebracht werden, die aus in Wasser gering löslichen Salzen des Gentamicins bestehen, welche einen anionischen Rest aus der Gruppe der Alkylsulfate und oder Alkylsulfonate enthalten. Die Schichtbildungseigenschaften von in Wasser gering löslichen Antibiotika-Salzen auf Basis von organischen Sulfaten und Sulfonaten fanden bisher keine Beachtung.

[0007] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, verbesserte Körper mit antibiotischer Beschichtung, sowie ein einfaches, kostengünstiges Herstellungsverfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen zu entwickeln. Diese antibiotisch ausgerüsteten, Körper mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen sollen als Implantate zur Behandlung von Knochen- und Weichteildefekten in der Human- und Veterinärmedizin Verwendung finden. Mit diesem Verfahren sollen in einfacher Weise, unter Verzicht auf polymere Bindemittel, antibiotische Beschichtungen erzeugt werden, die eine Antibiotika-Freisetzung über einen Zeitraum von mehreren Tagen ermöglichen. Die antibiotische Beschichtung soll auf der inneren Oberfläche von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen gut haften und darf die interkonnektierenden Mikrohohlräume nicht verschließen.

[0008] Die Aufgabe wird durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0009] Der Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, dass antibiotische Beschichtungen mit retardierender Wirkstofffreisetzung in den Mikrohohlräumen von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen insbesondere dadurch gebildet werden, dass in die Mikrohohlräume eine Lösung von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat oder von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat in einem geeigneten organischen Lösungsmittel - beispielsweise aus der Gruppe der Alkohole - durch geeignete Maßnahmen wie Tauchen, Sprühen oder Tropfen, eingebracht wird und nach Entfernen (wie etwa durch Verdampfung oder Verdunstung) des organischen Lösungsmittels eine Schicht aus Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat oder von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat auf der Oberfläche der Mikrohohlräume zurückbleibt. Die Mikrohohlräume können als Poren ausgebildet sein.

[0010] Die Körper können organischer oder anorganischer Natur sein oder auch sogenannte Composites aus anorganischem und organischem Material. Sie sind z.B. aus Kollagen, Gelatine, Polyestern, Titan, Titanlegierungen, Edelstahl, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit aufgebaut. Unter metallischen Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen werden insbesondere solche verstanden, die an ihrer Oberfläche Mikrohohlräume aufweisen, die miteinander verbunden sind, und es werden auch metallische Körper dazugerechnet, deren Oberfläche durch Sandstrahlen so aufgeraut wurde, dass sie offene, miteinander verbundene Hohlräume aufweisen. Es versteht sich, dass die benutzten Lösungen möglichst homogen sind. Als Lösungsmittel kommen vor allem niedere Alkohole sowie N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) in Frage. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol oder Ethanol.

[0011] Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat, Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat, Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat und auch Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat sind nichtkristalline, wachsartige Substanzen, die bei der Abdampfung bzw. bei der Verdunstung des organischen Lösungsmittels einen gewissen Verlauf zeigen und sich dabei als Schicht auf Oberflächen auflagern. Sie haften überraschenderweise gut auf Glas-, Keramik- und Kunststoffoberflächen.

[0012] Überraschenderweise lösen sich auch Clindamycin-dodecylsulfat, Clindamycin-dodecylsulfonat, Lincosamin-dodecylsulfat, Lincosamin-dodecylsulfonat in Methanol, Ethanol, Dimethylsulfoxid und N,N-Dimethylformamid. Diese Stoffe können somit ohne weiteres den Gentamicin-Lösungen zugefügt werden. Es ist auch möglich Tetracyclin-dodecylsulfat oder Tetracyclindodecylsulfonat in den Lösungen einzusetzen. Man kann auch anstelle des Tetracyclindodecylsulfates die Dodecylsulfate und oder die Dodecylsulfonate des Chlortetracyclins, des Oxytetracyclins, des Demethylchlortetracyclins, des Methacyclins, des Doxycyclins, des Rolitetracyclins und des Minocyclins verwenden. Es kann auch Coprofloxacindodecylbenzylsulfonat zugesetzt werden. Entsprechend entstehen an den Oberflächen der Mikrohohlräume Beschichtungen enthaltend die Gentamicinkomponenten und mindestens eine der genannten weiteren Antibiotika-Komponenten. Im Sinne der Erfindung ist auch die Herstellung von antibiotischen Schichten nur mit den in Methanol, Ethanol, Dimethylsulfoxid und N,N-Dimethylformamid gelösten Dodecylsulfaten, Dodecylsulfonaten und Dodecylbenzylsulfonaten der aufgeführten Antibiotika ohne eine Gentamicin enthaltende antibiotische Komponente.

[0013] Überraschenderweise können in Schichten aus Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat oder Gentamicin-tetrakis-

dodecylsulfat und Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat andere Antibiotika durch Einschluss oder Überdeckung mechanisch fixiert werden. Es ist daher möglich, dass in interkonnektierende Mikrohöhlräume von Körpern zuerst eine wässrige Lösung, die mindestens eine in Wasser leicht lösliche antibiotische Komponente aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika und der 4-Chinolon-Antibiotika enthält, und anschließend nach Verdampfung und oder Verdunstung des Wassers eine Lösung, die aus Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat und oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat und oder Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat und oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat und dem Lösungsmittel Methanol oder Ethanol oder Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid besteht, durch Tauchen oder Sprühen oder Tropfen eingebracht wird. Es entsteht im Ergebnis eine Doppelschicht. Bei der Anwendung in Implantaten wird dann das zweite Antibiotikum erst freigesetzt, wenn die Gentamicin-Schicht zumindest teilweise gelöst ist. Als in Wasser leicht lösliche antibiotische Komponente werden in dieser Ausführungsform der Erfindung Gentamicinsulfat, Clindamycinhydrochlorid, Clindamycinidihydrogenphosphat, Lincosaminhydrochlorid, Kanamycinsulfat, Amikacinsulfat, Tobramycinsulfat, Tetracyclinhydrochlorid, Chlortetracyclinhydrochlorid, Oxytetracyclinhydrochlorid, Demethylchlortetracyclinhydrochlorid, Methacyclinhydrochlorid, Doxycyclinhydrochlorid, Rolitetracyclinhydrochlorid, Minocyclinhydrochlorid und oder Ciprofloxacinhydrochlorid und oder Moxifloxacinhydrochlorid, bevorzugt eingesetzt.

[0014] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohöhlräumen, bei dem in die Mikrohöhlräume eine oder mehrere der Substanzen aus der Gruppe Ciprofloxacin-dodecylbenzylsulfonat und/oder Moxifloxacin-dodecylsulfat und/oder Moxifloxacin-dodecylbenzylsulfonat und/oder Moxifloxacin-dodecylsulfonat und/oder der Dodecylsulfate und/oder der Dodecylsulfonate des Clindamycins, des Tetracyclins, des Lincosamins, des Chlortetracyclins, des Oxytetracyclins, des Demethylchlortetracyclins, des Methacyclins, des Doxycyclins, des Rolitetracyclins und des Minocyclins enthaltende Lösung eingebracht wird und nach Verdampfung oder Verdunstung des Lösungsmittels eine Schicht dieser Substanzen auf der Oberfläche der Mikrohöhlräume entsteht.

[0015] Erfindungsgemäß ist ferner, dass bevorzugt Vliese, Filze, Gewirke oder Gestricke aus Polyestern, Kollagen und Gelatine beschichtet werden.

[0016] Das jeweilige Dodecylsulfat oder -sulfonat wird bevorzugt in einer Konzentration von 0,1 bis 20,0 Masseprozent, bezogen auf das Lösungsmittel verwendet.

[0017] Erfindungsgemäß ist auch, dass bevorzugt poröse Formkörper aus Polyestern, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat, Hydroxylapatit und resorbierbaren Glas beschichtet werden.

[0018] Im Sinne der Erfindung ist, dass die antibiotisch beschichteten Körper mit interkonnektierenden Mikrohöhlräumen als Implantate verwendet werden.

[0019] Die nachfolgenden Beispiele erklären die Erfindung ohne sie einzuschränken.

Beispiele

[0020] Die Erfindung soll durch die nachstehenden Beispiele 1 und 2 erläutert werden.

[0021] Als Körper mit interkonnektierenden Mikrohöhlräumen wurden quaderförmige, resorbierbare Phosphatgläser mit den Abmessungen von 20 x 20 x 10 mm für die Beispiele 1 und 2 verwendet. Sie hatten eine Gesamt-Porosität von 65 Volumenprozent.

Präparation der Beispiele 1 und 2:

[0022] Für die Beispiele kam Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat zur Anwendung, dessen Herstellung entsprechend der Vorschrift von Jurado Soler et al. (A. Jurado Soler, J. A. Ortiz Hernandez, C. Ciuro Bertran: Neue Gentamicinderivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende antibiotisch wirksame Zusammensetzung. 30.09.1974 DE 24 46 640) erfolgte. Es wurden 135 mg bzw. 270 mg Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat in 1 g Methanol gelöst. In die Poren jeweils eines quaderförmigen Phosphatglases wurde die zuvor hergestellte methanolische Lösung getropft. Die Probekörper saugten die Lösung auf und wurden anschließend bei Raumtemperatur bis zur Massekonstanz getrocknet.

Tab. 1:

Zusammensetzungen der verwendeten Lösungen sowie Auswaagen der unbeschichteten und beschichteten Probekörper der Beispiele 1 und 2.				
Beispiel Nr.	Zusammensetzung der Lösung	Masse der Probekörper vor Beschichtung [mg]	Masse der Probekörper nach Beschichtung [mg]	Masse der Beschichtung [mg]
1	135 mg GPDS 1000 mg Methanol	3949	4087	130
2	270 mg GPDS 1000 mg Methanol	3992	4257	265
GPDS: Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat				

Antibiotika-Freisetzung der Probekörper der Beispiele 1 und 2:

[0023] Die in den Beispielen 1 und 2 hergestellten Formkörper wurden in jeweils 20 ml physiologische Kochsalzlösung eingebracht und in dieser bei 37 °C über einen Zeitraum von 28 Tagen gelagert. Die Probennahme erfolgte nach 1, 2, 3, 6, 9, 13, 15, 21 und 28 Tagen Lagerungszeit. Nach jeder Probennahme wurde das Freisetzungsmedium vollständig durch frisches Medium, ersetzt. Die Antibiotika-Wertbestimmung wurde mit einem Agardiffusionstest unter Verwendung von *Bacillus subtilis* ATCC 6633 als Testkeim durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2:

Ergebnisse der mikrobiellen Bestimmung der Gentamicin-Freisetzung der beschichteten Probekörper der Beispiele 1 und 2 in Abhängigkeit von der Lagerungszeit der Probekörper in physiologischer Kochsalzlösung bei 37 °C.									
Beispiel Nr.	Gentamicin-Freisetzung (kumuliert, als Gentamicinsulfat AK=628) [mg]								
	Freisetzungszeit [d]								
	1	2	3	6	9	13	15	21	28
1	1,2	1,9	2,7	3,8	4,9	5,8	6,9	8,1	9,2
2	1,5	3,1	4,3	5,4	6,7	7,9	8,8	10,1	11,4

Patentansprüche

- Verfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, **dadurch gekennzeichnet, dass** in die Mikrohohlräume eine Gentamicin-dodecylsulfat mit 1 bis 5 Dodecylsulfatgruppen pro Gentamicinmolekül und/oder Gentamicin-dodecylsulfonat mit 1 bis 5 Dodecylsulfonatgruppen pro Gentamicinmolekül enthaltende Lösung eingebracht wird und nach Verdampfung oder Verdunstung des Lösungsmittels eine Schicht des Gentamicin-dodecylsulfat oder Gentamicin-dodecylsulfonat auf der Oberfläche der Mikrohohlräume entsteht.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat und/oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat und/oder Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat und/oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat verwendet wird.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Lösungsmittel mindestens ein organisches Lösungsmittel eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** eines der Lösungsmittel Methanol, Ethanol, N,N-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid eingesetzt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Einbringen durch Tauchen

oder Sprühen oder Tropfen der Lösung erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Körper aus Kollagen, Gelatine oder Polyester, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit aufgebaut sind.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** zusätzlich eine oder mehrere der Substanzen aus der Gruppe Ciprofloxacindodecylbenzylsulfonat und/oder der Dodecylsulfate und/oder der Dodecylsulfonate des Clindamycins, des Tetracyclins, des Lincosamins, des Chlortetracyclins, des Oxytetracyclins, des Demethylchlortetracyclins, des Methacyclins, des Doxycyclins, des Rolitetracyclins und des Minocyclins in der Lösung eingesetzt werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** in die interkonnektierenden Mikrohohlräume zuerst eine wässrige Lösung, die mindestens eine in Wasser leicht lösliche antibiotische Komponente aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika und der 4-Chinolon-Antibiotika enthält, und anschließend nach Verdampfung und/oder Verdunstung des Wassers eine Lösung von Gentamicin-dodecylsulfat oder Gentamicin-dodecylsulfonat, insbesondere von Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat und/oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat und/oder Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat und/oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat in Methanol, Ethanol, N,N-Dimethylformamid und/oder Dimethylsulfoxid durch Tauchen oder Sprühen oder Tropfen eingebracht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** Gentamicinsulfat, Clindamycinhydrochlorid, Clindamycin-dihydrogenphosphat, Lincosaminhydrochlorid, Kanamycinsulfat, Amikacinsulfat, Tobramycinsulfat, Tetracyclinhydrochlorid, Chlortetracyclinhydrochlorid, Oxytetracyclinhydrochlorid, Demethylchlortetracyclinhydrochlorid, Methacyclinhydrochlorid, Doxycyclinhydrochlorid, Rolitetracyclinhydrochlorid, Minocyclinhydrochlorid und/oder Ciprofloxacinhydrochlorid und/oder Moxifloxacinhydrochlorid, als in Wasser leicht lösliche antibiotische Komponente(n) eingesetzt werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** 0,1 bis 20,0 Masseprozent des Dodecylsulfats oder -sulfonats bezogen auf das Lösungsmittel eingesetzt werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** Vliese, Filze, Gewirke oder Ge-
stricke aus Polyester, Kollagen oder Gelatine antibiotisch beschichtet werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** poröse Formkörper aus Poly-
estern, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat, Hydroxylapatit oder resorbierbarem Glas beschich-
tet werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** metallische Formkörper aus Titan,
Titanlegierungen oder Edelstahl beschichtet werden.
14. Verfahren zur antibiotischen Beschichtung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, **dadurch ge-
kennzeichnet, dass** in die Mikrohohlräume eine oder mehrere der Substanzen aus der Gruppe Ciprofloxacindodecylbenzylsulfonat und/oder Moxifloxacindodecylsulfat und/oder Moxifloxacindodecylbenzylsulfonat und/oder Moxifloxacindodecylsulfonat und/oder der Dodecylsulfate und/oder der Dodecylsulfonate des Clindamycins, des Tetracyclins, des Lincosamins, des Chlortetracyclins, des Oxytetracyclins, des Demethylchlortetracyclins, des Methacyclins, des Doxycyclins, des Rolitetracyclins und des Minocyclins enthaltende Lösung eingebracht wird und nach Verdampfung oder Verdunstung des Lösungsmittels eine Schicht dieser Substanzen auf der Oberfläche der Mikrohohlräume entsteht.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Mikrohohlräume als Poren ausgebildet sind.
16. Körper mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, **dadurch gekennzeichnet, dass** auf der Oberfläche der Mi-
krohohlräume eine Schicht gebildet ist, die Gentamicin-dodecylsulfat mit 1 bis 5 Dodecylsulfatgruppen pro Gen-
tamicinmolekül oder Gentamicin-dodecylsulfonat mit 1 bis 5 Dodecylsulfonatgruppen pro Gentamicinmolekül auf-
weist.
17. Körper nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schicht Gentamicin-pentakis-dodecylsulfat und/

oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfat oder Gentamicin-pentakis-dodecylsulfonat und/oder Gentamicin-tetrakis-dodecylsulfonat aufweist.

- 5 18. Körper mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen, **dadurch gekennzeichnet, dass** auf der Oberfläche der Mikrohohlräume eine Schicht gebildet ist, die eine oder mehrere der Substanzen aus der Gruppe Ciprofloxacin-dodecylbenzylsulfonat und/oder der Dodecylsulfate und/oder der Dodecylsulfonate des Clindamycins, des Tetracyclins, des Lincosamins, des Chlortetracyclins, des Oxytetracyclins, des Demethylchlortetracyclins, des Methacyclins, des Doxycyclins, des Rolitetracyclins und des Minocyclins aufweist.
- 10 19. Körper nach Anspruch 16 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** er aus Kollagen, Gelatine oder Polyester, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit gebildet ist.
- 15 20. Körper nach Anspruch 16 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** er als Vlies, Filz, Gewirk oder Gestrick aus Polyester, Kollagen oder Gelatine ausgebildet ist.
- 20 21. Körper nach Anspruch 16 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** er als poröser Formkörper aus Polyester, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Tricalciumphosphat, Hydroxylapatit oder resorbierbarem Glas ausgebildet ist.
22. Körper nach Anspruch 16 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** er aus Titan, Titanlegierungen oder Edelstahl ausgebildet ist.
23. Körper nach Anspruch 16 oder 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Mikrohohlräume als Poren ausgebildet sind.
- 25 24. Verwendung von Körpern mit interkonnektierenden Mikrohohlräumen nach einem der Ansprüche 16 bis 23 als Implantat.

Best Available Copy



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 02 01 8322

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A	GB 1 400 464 A (SUTURES INC) 9. Juli 1975 (1975-07-09) * Seite 1, Zeile 11 - Zeile 48 * * Beispiele 1-5 *	1-24	A61K9/00
Y	GB 1 478 240 A (HOSBON SA LAB) 29. Juni 1977 (1977-06-29) * Seite 1, Zeile 1 - Zeile 33 * * Seite 5, Zeile 27 - Seite 6, Zeile 33 * * Beispiele 1-9 *	1-13, 16, 17	
Y	US 4 322 398 A (DOERING HELGA ET AL) 30. März 1982 (1982-03-30) * Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 62 * * Beispiele 1, 2, 9-11 *	1-13, 16, 17	
D, A	US 5 679 646 A (NIES BERTHOLD ET AL) 21. Oktober 1997 (1997-10-21) * Seite 1, Zeile 10 - Zeile 32 * * Spalte 5; Beispiele 2, 3 * * Spalte 6; Ansprüche 7-11 *	1-24	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			A61K C07H
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPU in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		16. Dezember 2002	
		Prüfer	
		Rankin, R	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1603 03.82 (P04C09)



Europäisches
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT C

Nummer der Anmeldung

EP 02 01 8322

Obwohl die Ansprüche 24 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Vollständig recherchierte Ansprüche:
1-23

Unvollständig recherchierte Ansprüche:
24

Grund für die Beschränkung der Recherche (nicht patentfähige Erfindung(en)):

Artikel 52 (4) EPÜ – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 02 01 8322

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

16-12-2002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 1400464	A	09-07-1975	CA	950831 A1	09-07-1974
			CH	553815 A	13-09-1974
			DE	2301633 A1	08-11-1973
			FR	2186230 A1	11-01-1974
			JP	49020317 A	22-02-1974
			ZA	7203917 A	25-07-1973
GB 1478240	A	29-06-1977	FR	2272680 A1	26-12-1975
			BE	821600 A1	17-02-1975
			DE	2446640 A1	11-12-1975
			DE	2517600 A1	18-12-1975
			ES	438364 A1	16-01-1977
			LU	72590 A1	08-10-1975
US 4322398	A	30-03-1982	NL	7506362 A	02-12-1975
			DE	2807132 A1	23-08-1979
			CA	1129770 A1	17-08-1982
			EP	0003979 A1	19-09-1979
			JP	1378991 C	28-05-1987
			JP	54163807 A	26-12-1979
US 5679646	A	21-10-1997	JP	61048484 B	24-10-1986
			DE	4314871 A1	10-11-1994
			EP	0623349 A1	09-11-1994

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82